

Abstract and Partial Translation of JP-A-3-145421

(11) Publication number : 03-145421

(43) Date of publication of application : 20.06.1991

(51) Int.Cl. A61K 31/68

A61K 9/08

//(A61K 31/68

A61K 31:70)

(21) Application number : 01-282051 (71) Applicant : ZERIA PHARMACEUT
CO LTD

(22) Date of filing : 31.10.1989 (72) Inventor : TAKAHASHI HIROAKI
FUKAHORI KATSUHIRO
UCHINO YASUhide

(54) STABLE EYE DROP

(57) Abstract:

PURPOSE: To obtain a stable eye drop by simultaneously blending sodium flavin adenine dinucleotide with cyanocobalamin and packing the blend into a specific container.

CONSTITUTION: 0.01-0.05w/v% sodium flavin adenine dinucleotide is blended with 0.004-0.02w/v% cyanocobalamin and properly medicinal components and additives to be added to a common eye drop and prepared to give an eye drop. The eye drop is packed into a transparent container to screen light rays (yellow range of visible light rays) approximately at 450nm wavelength to give the objective substance. The material of the eye drop container is polyethylene terephthalate, polyethylene, etc., and the eye drop container having ≤50% percent transmission at 450nm wavelength and such transparency as to make existence of foreign matters observable in content solution is used.

[Means for Solving the Problems]

The present inventors conducted intensive studies on means for achieving the above-mentioned object, and as a result, they succeeded in obtaining an eye drop simultaneously containing flavin adenine dinucleotide sodium and cyanocobalamin, in which the flavin adenine dinucleotide sodium and cyanocobalamin are stable by using an eye drop container capable of shielding light at a wavelength of about 450 nm (a visible yellow range). Further, this eye drop container keeps a transparency sufficient to visually detect the presence or absence of foreign substances in the content fluid. That is, cyanocobalamin becomes extremely unstable to light in the coexistence of flavin adenine dinucleotide sodium, however, by using an eye drop container capable of shielding light in a specific wavelength region (about 450 nm), the stability of flavin adenine dinucleotide sodium and cyanocobalamin, particularly remarkably, the stability of cyanocobalamin is improved, and they are provided as a useful eye drop, which is greatly different from the prior art and a major feature of the present invention. A material of the eye drop container to be used in the invention is not particularly limited, and glass, polyethylene terephthalate, polyethylene, polypropylene, polycarbonate, polyvinyl chloride or the like is used. Further, a pigment compound to be used for coloring the eye drop container for the purpose of shielding light at about 450 nm is not particularly limited, and an anthraquinone-based, iron oxide-based, perinone-based pigment compound or the like is used.

The eye drop of the invention contains 0.01 to 0.05 w/v% of flavin adenine dinucleotide sodium and 0.004 to 0.02 w/v% of cyanocobalamin, and an eye drop container which has a transmittance at a wavelength of 450 nm of a cutout flat portion of 50% or less and a transparency sufficient to visually detect the presence or absence of foreign substances in the content fluid is used.

The thus obtained eye drop can be used as a useful eye drop in which the light resistance stability of flavin adenine dinucleotide sodium and cyanocobalamin is favorable.

To the stable eye drop of the invention, a pharmaceutically effective component which is frequently added to an eye drop, for example, a decongestant component such as naphazoline hydrochloride or tetrahydrozoline hydrochloride, an antiinflammatory astringent

component such as dipotassium glycyrrhizinate, ϵ -aminocaproic acid or berberine chloride, a vitamin such as tocopherol acetate, retinol acetate or pyridoxine hydrochloride, or the like, or an additive, for example, a buffer salt such as boric acid, borate, sodium hydrogen phosphate, citric acid or sodium citrate, a tonic agent such as potassium chloride, sodium chloride or glucose, a preservative such as benzalkonium chloride, chlorobutanol or an alkyl paraben, a refreshing agent such as menthol, borneol or peppermint oil, or the like can also be added.

Hereinafter Examples will be described for the purpose of explaining the present invention in detail, however, the invention is not limited to these. Further, as a comparative example, a production example of an eye drop using a transparent and colorless container (which does not shield light at around 450 nm) is shown.

Example 1

20 mg of flavin adenine dinucleotide sodium and 10 mg of cyanocobalamin were dissolved in purified water, and 10 mg of methyl parahydroxybenzoate and 1 g of boric acid were dissolved therein. Then, an appropriate amount of borax was added thereto, whereby the pH of the solution was adjusted to 6.0. The total volume of this aqueous solution was made up to 100 ml with purified water, and the resulting solution was filtered through a membrane filter with a pore size of 0.22 μm . Then, the filtrate was filled in an eye drop container (the transmittance at a wavelength of 450 nm of a cutout flat portion was 8%) with a capacity of 10 ml which was made of polyethylene terephthalate and colored with an anthraquinone-based pigment, and a stopper was placed in the container, whereby an eye drop was prepared.

Example 2

20 mg of flavin adenine dinucleotide sodium and 10 mg of cyanocobalamin were dissolved in purified water, and 3 mg of naphazoline hydrochloride, 10 mg of methyl parahydroxybenzoate and 1 g of boric acid were dissolved therein. Then, an appropriate amount of borax was added thereto, whereby the pH of the solution was adjusted to 6.0. The total volume of this aqueous solution was made up to 100 ml with purified water, and the resulting solution was filtered through a membrane filter with a pore size of 0.22 μm . Then, the filtrate was filled in an eye drop

container (the transmittance at a wavelength of 450 nm of a cutout flat portion was 28%) with a capacity of 10 ml which was made of polyethylene terephthalate and colored with an iron oxide-based pigment, and a stopper was placed in the container, whereby an eye drop was prepared.

Example 3

20 mg of flavin adenine dinucleotide sodium and 10 mg of cyanocobalamin were dissolved in purified water, and 100 mg of pyridoxine hydrochloride, 10 mg of methyl parahydroxybenzoate and 1 g of boric acid were dissolved therein. Then, an appropriate amount of borax was added thereto, whereby the pH of the solution was adjusted to 6.0. The total volume of this aqueous solution was made up to 100 ml with purified water, and the resulting solution was filtered through a membrane filter with a pore size of 0.22 μm . Then, the filtrate was filled in an eye drop container (the transmittance at a wavelength of 450 nm of a cutout flat portion was 22%) with a capacity of 10 ml which was made of polyethylene terephthalate and colored with a perinone-based pigment, and a stopper was placed in the container, whereby an eye drop was prepared.

Comparative example

20 mg of flavin adenine dinucleotide sodium and 10 mg of cyanocobalamin were dissolved in purified water, and 10 mg of methyl parahydroxybenzoate and 1 g of boric acid were dissolved therein. Then, an appropriate amount of borax was added thereto, whereby the pH of the solution was adjusted to 6.0. The total volume of this aqueous solution was made up to 100 ml with purified water, and the resulting solution was filtered through a membrane filter with a pore size of 0.22 μm . Then, the filtrate was filled in an eye drop container (the transmittance at a wavelength of 450 nm of a cutout flat portion was 86%) with a capacity of 10 ml which was colorless and made of polyethylene terephthalate, and a stopper was placed in the container, whereby an eye drop was prepared.

[Operation]

The eye drops of the respective Examples and Comparative example were stored under a sunlight lamp (2500 lx), and flavin adenine dinucleotide sodium and cyanocobalamin were quantitatively determined over time, and the residual ratios thereof were obtained. Further, the same test over time under a white fluorescent lamp (500 lx) was carried

out for 8 hours per day as a general room condition. The results are shown in Tables 1 to 4. Incidentally, the quantitative determination was carried out for flavin adenine dinucleotide sodium by reversed-phase partition high performance liquid chromatography and for cyanocobalamin by absorptiometry (550 nm).

Table 1: Quantitative determination of flavin adenine dinucleotide sodium
[Under sunlight lamp]

Example	Immediately after production	After 1 week	After 2 weeks
1	100.0	99.3	98.2
2	100.0	97.0	93.6
3	100.0	97.9	95.0
Comparative example	100.0	71.3	44.2

(Unit: residual ratio %)

Table 2: Quantitative determination of flavin adenine dinucleotide sodium
[Under white fluorescent lamp]

Example	Immediately after production	After 3 months	After 6 months
1	100.0	100.3	99.6
2	100.0	97.5	95.8
3	100.0	98.6	96.0
Comparative example	100.0	82.7	58.3

(Unit: residual ratio %)

Table 3: Quantitative determination of cyanocobalamin
[Under sunlight lamp]

Example	Immediately after production	After 1 week	After 2 weeks
1	100.0	99.0	97.5
2	100.0	96.1	90.1
3	100.0	96.8	91.4
Comparative example	100.0	53.7	10.9

(Unit: residual ratio %)

Table 4: Quantitative determination of cyanocobalamin
[Under white fluorescent lamp]

Example	Immediately after production	After 3 months	After 6 months
1	100.0	99.5	99.0
2	100.0	97.1	93.8
3	100.0	97.7	94.6
Comparative example	100.0	52.9	29.7

(Unit: residual ratio %)

As is apparent from each table, while in Comparative example, the residual ratios of flavin adenine dinucleotide sodium and cyanocobalamin significantly decreased over time, in Examples, which are eye drops of the present invention, both compounds were stable.
[Advantage of the Invention]

The present invention is directed to an eye drop in which an eye drop solution simultaneously containing flavin adenine dinucleotide sodium and cyanocobalamin is filled in a transparent eye drop container which shields light at a wavelength of about 450 nm, in which both flavin adenine dinucleotide sodium and cyanocobalamin are stabilized, and is extremely useful as an eye drop.

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平3-145421

⑬ Int.Cl.⁹ 識別記号 庁内整理番号 ⑬ 公開 平成3年(1991)6月20日
A 61 K 31/68 ABL V 7431-4C
9/08 7624-4C
//(A 61 K 31/68 7431-4C
31:70)
審査請求 未請求 請求項の数 3 (全4頁)

⑭ 発明の名称 安定な点眼剤

⑮ 特 願 平1-282051

⑯ 出 願 平1(1989)10月31日

⑰ 発 明 者 高 橋 洋 明 埼玉県大里郡江南町大字押切字沼上2512-1 ゼリア新薬
工業株式会社中央研究所内
⑰ 発 明 者 深 堀 勝 博 埼玉県大里郡江南町大字押切字沼上2512-1 ゼリア新薬
工業株式会社中央研究所内
⑰ 発 明 者 内 野 泰 秀 埼玉県大里郡江南町大字押切字沼上2512-1 ゼリア新薬
工業株式会社中央研究所内
⑰ 出 願 人 ゼリア新薬工業株式会 東京都中央区日本橋小舟町10番11号
社

明 細 書

1. 発明の名称

安定な点眼剤

2. 特許請求の範囲

(1) フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウムとシアノコバラミンを配合する点眼液を、波長450nm付近(可視部黄色領域)の光を遮断する透明な点眼容器に充填することを特徴とする点眼剤。

(2) フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウムを0.01~0.05w/v%, シアノコバラミンを0.004~0.02w/v%の割合で配合する請求項(1)記載の点眼剤。

(3) 点眼容器の平坦な部分の一部を切り取り透過率を測定したとき、波長450nmに於ける透過率が50%以下である請求項(1)記載の点眼剤。

3. 発明の詳細な説明

[産業上の利用分野]

本発明はフラビンアデニンジヌクレオチドナ

トリウムとシアノコバラミンを同時に配合し、さらに波長450nm付近の光を遮断する点眼容器を用いることによって、フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム及びシアノコバラミンを安定に配合する点眼剤に関するものである。

[従来技術及び発明が解決しようとする課題]

フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウムは角膜の上皮に比較的多く含まれ、角膜の酸素消費能を顕著に増加させ呼吸代謝を亢進させる成分であり、目の各組織の機能保持を目的として点眼剤に配合されている。また、シアノコバラミンは抗貧血作用のほか眼に対しては角膜上皮の再生を促進し視神経機能を賦活する作用があり、調節性眼精疲労における調節調節の改善を目的として点眼剤に配合される。

また、点眼容器は点眼剤の品質保証の面で、内容物の異物を観察するのに差し支えない程度の透明性のあるもの、すなわち光を透過するものを選択することが日本薬局方にて義務づけられている。一方、フラビンアデニンジヌクレオチドナトリ

ウム及びシアノコバラミンは光に対して不安定な物質として知られており、特にシアノコバラミンはフラビンアデニンジスクレオチドナトリウムとの共存により光に対して著しく不安定となる。このように光に対して不安定である成分を配合した点眼剤では、遮光して保管する目的で紙箱や不透明なビニール製の袋、いわゆる黄褐色に入れた形で市販されているが、消費者が購入した後の耐光安定性については消費者の注意を喚起する以外になく、その安定性が保証されるものではない。このため従来は、透明な点眼剤を用いてフラビンアデニンジスクレオチドナトリウムとシアノコバラミンを同時に配合し、光に対して安定な点眼剤とすることは困難であった。本発明は、フラビンアデニンジスクレオチドナトリウムとシアノコバラミンを同時に配合し、なおかつ特定波長の光を遮断する透明性のある点眼剤を用いることで、フラビンアデニンジスクレオチドナトリウムとシアノコバラミンの耐光安定性を向上し、従来困難であった組合せ処方を可能とし、安定な点眼剤を提供す

ることを目的とする。

〔課題を解決するための手段〕

本発明者らは、前述の目的を達成する手段について鋭意検討を重ねた結果、フラビンアデニンジスクレオチドナトリウムとシアノコバラミンを同時に配合する点眼剤において、波長450nm付近（可視部黄色領域）の光を遮断する点眼剤を用いることによって、フラビンアデニンジスクレオチドナトリウム及びシアノコバラミンの安定な点眼剤を得ることに成功した。さらに、この点眼剤は内容物の異物の有無を顕察するのに全く支障のない透明性を保っている。すなわちシアノコバラミンはフラビンアデニンジスクレオチドナトリウムとの共存により光に対して極めて不安定となるのに対し、特定の波長領域（450nm付近）の光を遮断する点眼剤を用いることで、フラビンアデニンジスクレオチドナトリウムとシアノコバラミンの安定性、特に顕著であるのはシアノコバラミンの安定性を改善し、有用な点眼剤として提供する点で従来の技術と大きく異なり、これが

本発明の大きな特徴である。本発明で使用される点眼剤の材質は特に限定されず、ガラス、ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリカーボネート及びポリ塩化ビニール等が用いられる。また、450nm付近の光を遮断するために点眼剤の着色に用いられる色素化合物も特に限定されず、アンスラキノン系、酸化鉄系及びペリノン系等の色素化合物が用いられる。

本発明の点眼剤は、フラビンアデニンジスクレオチドナトリウムを0.01～0.05w/v%、シアノコバラミンを0.004～0.02w/v%の割合で配合し、切取った平坦な部分の波長450nmに於ける透過率が50%以下で、内容物の異物の有無を顕察するのに支障のない程度の透明性を持つ点眼剤を用いる。

このようにして得られた点眼剤は、フラビンアデニンジスクレオチドナトリウム及びシアノコバラミンの耐光安定性は良好であり有用な点眼剤として用いることができる。

本発明の安定な点眼剤には、塩酸ナフゾリン、塩酸タトラヒドロゾリン等の充血除去成分やグリチルリチン酸二カリウム、γ-アミノカプロン酸、塩化ペルベリン等の消炎収れん成分、また酢酸トコフェロール、酢酸レチノール、塩酸ピリドキシン等のビタミン類等の点眼剤に配合されることの多い有効成分や、ホウ酸、ホウ砂、リン酸水素ナトリウム、クエン酸、クエン酸ナトリウム等の緩衝塩、塩化カリウム、塩化ナトリウム、ブドウ糖等の等張化剤、塩化ベンザルコニウム、クロロブタノール、アルキルパラベン等の防腐剤、メントール、ボルネオール、ハッカ油等の清涼化剤などの添加剤も加えることができる。

本発明を詳細に説明するために以下実施例を挙げるが、本発明はこれによって限定されるものではない。また、無色透明（450nm付近の光を遮断しない）の容器を用いた点眼剤の製造例を比較例に示した。

実施例1

フラビンアデニンジスクレオチドナトリウム

特開平3-145421 (3)

20mg及びシアノコバラミン 10mgを精製水に溶解し、これにパラオキシ安息香酸メチル 10mg及びホウ酸 1gを溶解し、ホウ砂の適量を加えpH6.0に調整した。この水溶液を精製水で全量100mlとし、0.22μmメンブランフィルターでろ過後、アンストラキノン系色素で着色したポリエチレンテレフタレート製10ml点眼容器(切取った平坦な部分の波長450nmに於ける透過率が8%)に充填し、密封して点眼剤とした。

実施例2

フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム 20mg及びシアノコバラミン 10mgを精製水に溶解し、これに塩酸ナフゾリン 3mg、パラオキシ安息香酸メチル 10mg及びホウ酸 1gを溶解し、ホウ砂の適量を加えpH6.0に調整した。この水溶液を精製水で全量100mlとし、0.22μmメンブランフィルターでろ過後、酸化鉄系色素で着色したポリエチレンテレフタレート製10ml点眼容器(切取った平坦な

部分の波長450nmに於ける透過率が28%)に充填し、密封して点眼剤とした。

実施例3

フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム 20mg及びシアノコバラミン 10mgを精製水に溶解し、これに塩酸ピリドキセン 100mg、パラオキシ安息香酸メチル 10mg及びホウ酸 1gを溶解し、ホウ砂の適量を加えpH6.0に調整した。この水溶液を精製水で全量100mlとし、0.22μmメンブランフィルターでろ過後、ベリノン系色素で着色したポリエチレンテレフタレート製10ml点眼容器(切取った平坦な部分の波長450nmに於ける透過率が22%)に充填し、密封して点眼剤とした。

比較例

フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム 20mg及びシアノコバラミン 10mgを精製水に溶解し、これにパラオキシ安息香酸メチル 10mg及びホウ酸 1gを溶解し、ホウ砂の適量を加えpH6.0に調整した。この水溶液を精

製水で全量100mlとし、0.22μmメンブランフィルターでろ過後、無色のポリエチレンテレフタレート製10ml点眼容器(切取った平坦な部分の450nmに於ける透過率が86%)に充填し、密封して点眼剤とした。

〔作用〕

各実施例及び比較例の点眼剤を日光ランプ下(2500lx)に保存して、随時的にフラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム及びシアノコバラミンを定量しその残存率を求めた。また、一般的な室内条件として、白色蛍光灯下(500lx)で1日につき8時間、同様な随時試験を行った。結果を第1～4表に示す。尚、フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウムは逆相分配高速液体クロマトグラフ法、シアノコバラミンは吸光光度法(680nm)によって定量を行った。

(以下空白)

第1表 フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウムの定量

[日光ランプ下]

実施例	製造直後	1週間後	2週間後
1	100.0	99.9	98.2
2	100.0	97.0	93.6
3	100.0	97.9	95.0
比較例	100.0	11.3	4.2

(単位: 残存率%)

(以下空白)

特開平3-145421 (4)

第2表 フラビンアデニンジメクレオチドナトリウムの定量

〔白色蛍光灯下〕

実施例	製造直後	3カ月後	6カ月後
1	100.0	100.3	99.6
2	100.0	97.5	95.8
3	100.0	98.6	96.0
比較例	100.0	82.7	55.3

(単位: 残存率%)

(以下余白)

第3表 シアノコバラミンの定量

〔日光ランプ下〕

実施例	製造直後	1週間後	2週間後
1	100.0	99.0	97.5
2	100.0	96.1	90.1
3	100.0	96.8	91.4
比較例	100.0	59.7	10.9

(単位: 残存率%)

(以下余白)

第4表 シアノコバラミンの定量

〔白色蛍光灯下〕

実施例	製造直後	3カ月後	6カ月後
1	100.0	98.5	99.0
2	100.0	97.1	93.8
3	100.0	97.7	94.6
比較例	100.0	82.9	55.7

(単位: 残存率%)

各表から明かなように、比較例では経時的にフラビンアデニンジメクレオチドナトリウム及びシアノコバラミンの残存率が顕著に低下したのに対し、本発明の点眼剤である実施例ではいずれも安定であった。

〔発明の効果〕

本発明は、フラビンアデニンジメクレオチドナトリウムとシアノコバラミンを同時に配合する点眼液を、波長480nm付近の光を遮断する透明な点眼容器に充填した点眼剤であり、フラビンアデニンジメクレオチドナトリウム及びシアノコバラミンが安定化されており、点眼剤として極めて有用である。

出願人 ゼリア新薬工業株式会社